

INTISARI

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling banyak terjadi pada wanita di Indonesia. Sel 4T1 termasuk salah satu jenis sel yang dapat tumbuh di jaringan ephitel kelenjar susu yang masuk kedalam kategori kanker payudara tipe TNBC (*Triple Negatif Breast Cancer*). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik kombinasi ekstrak buah tin dan minyak zaitun pada sel 4T1.

Penelitian eksperimental dengan rancangan design *post test only control group* menggunakan ekstrak buah tin dan minyak zaitun. Uji sitotoksik dilakukan dengan metode MTT *assay* dan uji antioksidan menggunakan metode DPPH dengan berbagai konsentrasi pada sel line kanker payudara 4T1. Hasil pengujian sitotoksik dan uji antioksidan kemudian dianalisis menggunakan probit dan regresi linear untuk mencari nilai IC₅₀.

Hasil uji sitotoksik diperoleh nilai IC₅₀ pada kombinasi ekstrak buah tin dan minyak zaitun 3:1 tidak memiliki aktivitas sitotoksik dibandingkan dengan doxorubisin. Hasil uji antioksidan menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ kombinasi 3:1 lebih tinggi dibandingkan dengan nilai IC₅₀ ekstrak tunggal, zaitun tunggal dan kombinasi 1:1 dan 1:3 namun, nilai IC₅₀ ekstrak tunggal, minyak zaitun tunggal dan kombinasi 3:1 masuk dalam kategori sangat kuat.

Kesimpulan yang diambil bahwa kombinasi ekstrak buah tin dan minyak zaitun produk tidak memiliki aktivitas sitotoksik ditinjau dari parameter IC₅₀ sitotoksik, namun memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat.

Kata kunci : Sel Kanker Payudara, Kombinasi Ekstrak Buah Tin dan Minyak Zaitun, 4T1, Sitotoksik, Antioksidan

ABSTRACT

Background : Breast cancer is one of the most common malignancies in women in Indonesia. 4T1 cells are one of the type of cell that can grow in the mammary gland ephitel tissue categorized in to breast cancer type TNBC (*Triple Negative Breast Cancer*). The purpose of this study was to determine the antioxidant and cytotoxic activity of to combinations fig extracts and olive oil in 4T1 cells line.

Methods : This research using control group post test design, 4T1 cells sample were divided in to 4 sample. The positive control was treated with doxorubicin. The experimental groups consisted fig extract, olive oil alone and in combination (at the ration of 1:3, 1:1, 3:1). The cytotoxic and antioxidant activity were evaluated using MTT assay and DPPH, respectively. The data were analysed using probit and linear regression.

Results : the cytotoxic assay showed IC₅₀ values of fig extract, olive oil alone and in combination at ratio 3:1 did not have cytotoxic activity beside doxorubicin and in DPPH *assay* was showed have the highest antioxidant activity.

Conclusion : the combination of fig extractm olive oil at the ratio of 3:1 was showed to have the highest antioxidant activity without cytotoxic effect on 4T1 Cells Line

Key word : Breast Cancer, Fig Extracts, Olive Oil, 4T1 Cells, Antioxidant

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tin (*Ficus carica L.*) merupakan tanaman asli Asia Barat Daya dan Mediterania Timur dan sering disebut fig. Pada biji dan kulit buah tin memiliki komponen fenolik tunggal yaitu *Quercetin rutinoside* berupa asam fenolik seperti *Quersetin-3-O-glukosida*, *Quersetin-3-O-rutinosida* (Mawa, *et al.* 2013), dimana *Quercetin-3-O-Glycoside* yang memiliki nama lain *Isoquercitrin* dapat berfungsi sebagai anti kanker (Huang, *et al.* 2013), sedangkan zaitun (*Olea europaea L.*) merupakan pohon yang masuk kedalam keluarga *oleaceae*, berasal dari daerah yang beriklim tropis dan hangat. Buahnya lebih dikenal sebagai minyak zaitun (Ghanbari, *et al.* 2012). *Virgin Olive Oil* memiliki senyawa biofenol yang berpotensi kuat sebagai antioksidan seperti asam fenolik, alkohol fenolik, flavonoid, secoiridoid dan lignan. *Secoiridoid* dalam zaitun adalah *oleuropein*, *demethyleuropein*, *ligstroside*, dan *nuzhenide* (Ghanbari, *et al.* 2012), dimana *oleuropein* dapat menjadi agen kemoterapi yang potensial terhadap penyakit kanker (Yao, *et al.* 2014), namun penelitian tentang kombinasi keduanya belum pernah dilakukan.

Penyebab kematian utama di seluruh dunia adalah kanker, yang memiliki angka kejadian yang cenderung meningkat. Tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta, dan persentase tertinggi ditempati oleh kanker payudara. Kanker payudara adalah penyakit yang

paling sering terjadi pada perempuan di Indonesia. Menurut GLOBOCAN (IARC) tahun 2012 dalam Kemenkes RI (2015), diketahui bahwa persentase kasus baru tertinggi ditempati kanker payudara yaitu sekitar 43% dan persentase kematian yang diakibatkan oleh kanker payudara sebesar 12,9% (Kemenkes RI, 2015). Berdasarkan data jumlah kasus baru dan kematian akibat kanker di salah satu rumah sakit kanker di Jakarta, prevalensi dari kasus kanker payudara meningkat dari tahun 2010 hingga 2013 secara berurutan sebesar 79%; 85%; 89,8% dan 91% (Kemenkes RI, 2015).

Pengobatan yang sering digunakan hingga saat ini untuk pasien kanker payudara adalah kemoterapi dengan menggunakan senyawa kimia tertentu yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Biasanya kemoterapi dilakukan menggunakan kombinasi obat supaya dapat meningkatkan efektivitas terapi seperti doxorubicin, siklofosfamid, dan methotrexate (Dipiro, *et al.* 2015). Penggunaan obat-obat kemoterapi maupun obat-obat kimia memiliki banyak efek, tidak hanya efek yang diinginkan namun banyak efek samping yang ditimbulkan seperti sakit kepala, kelelahan (90%), kelemahan (95%), rambut rontok (76%), mual (77%), kram perut (40%), mulut kering (74%), gangguan memori (14%) dan mati rasa (49%), untuk itu perlu adanya alternatif lain (Aslam, *et al.* 2014). Upaya terbaru dalam pengobatan kanker meliputi studi tentang agen kemoterapi yang berasal dari tanaman. Beberapa tanaman yang disebutkan dalam al-Qur'an dan telah diteliti bermanfaat dalam pengobatan, salah satunya adalah tanaman tin dan zaitun. Tanaman tersebut secara bersama

disebut dalam QS. At Tin ayat 1, Dalam buah tin memiliki berbagai kandungan senyawa atau nutrisi yang sangat bermanfaat. Buah tin dalam keadaan segar atau kering mengandung polifenol dan serat dalam jumlah tinggi (Mawa, *et al.* 2013).

Minyak zaitun atau ekstrak *olive oil* dapat membantu menurunkan tingkat kematian dan morbiditas seseorang yang mengkonsumsinya. Studi secara *in vivo* dan *in vitro* pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa senyawa fenolik minyak zaitun memiliki efek positif pada parameter fisiologis tertentu, seperti lipoprotein plasma, kerusakan oksidatif, penanda inflamasi, fungsi trombosit dan selular, aktivitas antimikroba dan kesehatan tulang (Cicerale, *et al.* 2010). Manfaat nutrisi pada minyak zaitun murni merupakan sumber komponen bioaktif yang sangat baik yang terkait efek kemoprotektif pada kesehatan manusia (Waterman, *et al.* 2007). Pada studi yang dilakukan terhadap hewan menggunakan *dimethylbenz (a) anthracene* yang menginduksi kanker menunjukkan bahwa diet menggunakan minyak zaitun memiliki efek nekrosis tumor di tahap promosi pada karsinogenesis yang didukung oleh data hispatologis dan morfologi (Costa, *et al.* 2004).

4T1 merupakan sel kanker payudara tipe *triple negative breast cancer (TNBC)*. TNBC merupakan penyakit heterogen yang didasarkan pada imunohistokimia (IHC) reseptor esterogen (ER) negatif, reseptor progesteron (PR) negatif, dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER2) negatif (Aysola, *et al.* 2013).

Dipenelitian sebelumnya buah tin dan minyak zaitun memiliki efek sebagai antikanker pada masing-masing sampel uji maka maksud dari penelitian ini adalah untuk membuktikan aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik dalam kombinasi ekstrak buah tin dan minyak zaitun. Dari buah tin yang memiliki *Quercetin-3-O-Glycoside* (Mawa, *et al.* 2013) yang memiliki nama lain *Isoquercitrin* telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan mekanisme intrinsik (Huang, *et al.* 2013), sedangkan pada penelitian Yao, *et al.* 2014 *Oleuropein* yang berasal dari *Olea europaea L.*, memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan mekanisme secara intrinsik dengan sel target yang berbeda dari buah tin dari mekanisme tersebut jika dikombinasikan diduga mempunyai efek yang saling menguatkan. Sehingga diharapkan dapat digunakan sebagai pengobatan yang efektif dan maksimal dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara (Yao, *et al.* 2014).

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik kombinasi ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara 4T1?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik kombinasi ekstrak buah tin

(*Ficus carica L.*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara 4T1.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dan daya sitotoksik ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) menggunakan metode MTT *assay* terhadap sel kanker payudara 4T1.
2. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dan daya sitotoksik minyak zaitun (*Olea europaea L.*) menggunakan metode MTT *assay* terhadap sel kanker payudara 4T1.
3. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH dan daya sitotoksik kombinasi ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) menggunakan metode MTT *assay* terhadap sel kanker payudara 4T1 dalam berbagai kombinasi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai aktivitas antioksidan dan daya sitotoksik kombinasi ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) terhadap sel kanker payudara.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar penelitian uji praklinis dan uji klinis serta untuk menggali potensi dan aktivitas kombinasi ekstrak buah tin (*Ficus carica L.*) dan minyak zaitun (*Olea europaea L.*) sebagai alternatif terapi anti kanker payudara.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kajian Teori

2.1.1. Tin (*Ficus carica L.*)

Gambar buah tin terdapat pada gambar 2.1 berikut:



Gambar 2.1. Tin

Tin (*Ficus carica L.*) adalah salah satu tanaman buah tertua di dunia. Buah ini dapat tumbuh baik dengan menyesuaikan iklim mediterania, musim dingin yang sejuk dan musim panas yang kering, namun dapat tumbuh di daerah yang lebih lembab termasuk daerah tropis dan sub tropis (Singh, *et al.* 2015).

a. Klasifikasi Tanaman

Kingdom : Plantae

Division : Magnoliophyta

Class : Magnolipsida

Order : Urticales

Family : Moraceae

Genus : Ficus

Species : *Ficus carica L.* (Badgujar, *et al.* 2014)

b. Kandungan Kimia

Berdasarkan beberapa penelitian terhadap *Ficus carica L.*, mengungkapkan banyak sekali senyawa bioktif seperti senyawa fenolik, fitosterol, asam organik, komposisi antosianin, triterpenoid, coumarin, dan senyawa volatil seperti hidrokarbon, alkohol alifatik dan beberapa metabolit sekunder lainnya dari berbagai bagian (Mawa, *et al.* 2013).

Bagian daun tin (*Ficus carica L.*) memiliki berbagai senyawa volatil yang telah teridentifikasi dan dibagi menjadi beberapa kelas kimia yang berbeda seperti aldehida: *metilbutanal*, *2-metilbutanal*, *(E)-2-pentanal*, *heksanal*, dan *(E)-2-heksana*, alkohol: *1-penten-3-ol*, *3-methyl-1-butanol*, *2-methylbutanol*, *heptanol*, *benzil alkohol*, *(E)-2-nonen-1-ol*, dan *phenylethyl alcohol*, ketone: *3-pentanone*, ester : *metil butanoat*, *metil heksanoat*, *heksil asetat*, *etil benzoat*, dan *metil salisilat*, monoterpen: *limonene* dan *mentol*, seskuiterpen: *α -cubenene*, *α -guaiene*, *α -ylangene*, *copaene*, *β -bourbonene*, *α -gurjunene*, *β -caryophyllene*, *β -cubebene*, *aromadendrene*, *α -caryophyllene*, *τ -muurolene*, *τ -cadinene*, *α -muurolene*, *germacrene-D*, dan *(+) - ledene*, *norisoprenoid*: *β -siklosit*, dan senyawa lain-lain: *psoralen* (Mawa, *et al.* 2013).

Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa daun *Ficus carica L.*, mengandung moisture (67,6%), protein (4,3%), lemak

(1,7%), serat (3,6%), *caroten*, *bergaptene*, *stigmasterol*, *sitosterol* dan *tirosin*. *Ficusin*, *taraxasterol*, *beta-sitosterol*, *rutin*, *sapogenin*, *calotropenyl asetat*, *lepeolacetate* dan *oleanolic* (Joseph & Raj, 2011). Sebagian besar senyawa sianidin sebagai aglikon dan beberapa turunan pelagonidin ditemukan didalam kulit buah dan buah tin (Mawa, *et al.* 2013). Selain itu dari hasil isolasi kulit buah tin segar dan kering ditemukan senyawa fenolik total dan tunggal, asam fenolik, asam klorogenat, flavon, flavonol dan ditemukan jumlah fenolat pada buah tin kering lebih tinggi dibandingkan buah tin segar.

Komponen fenolik tunggal adalah *quersetine rutioside*. Asam fenolik; *bergapten*, *3-O* dan *5-O asam caffeoylquinic*, *ferulicacid*, *psoralen*, *Quersetine-3-O-rutinosida*, dan *Quersetine-3-O-glukosida*, dan *organic acid* (*asam oksalat*, *sitrat*, *malik*, *shikimik*, dan *fumarat*) ditemukan dari biji dan kulit buah tin (Mawa, *et al.* 2013).

c. Kegunaan

Secara tradisional, buah tin digunakan untuk pengobatan penyakit pernafasan, kardiovaskular, antispasmodik dan antiinflamasi (Mawa, *et al.* 2013). Selain itu juga memiliki efek pencahar yang didapatkan dari sebagian besar biji dan serat yang dikombinasi dengan pelarut yang ada dalam jus. Buah tin kering dapat digunakan sebagai suplemen makanan yang baik bagi

penderita diabetes, dalam bentuk pasta buah dapat digunakan sebagai antibengkak, tumor dan penghilang rasa sakit pada pembengkakan (Mawa, *et al.* 2013). Dalam dosis 150 gram buah tin yang dicampur dengan madu dapat digunakan untuk pengobatan menorrhagia, hepatitis dan disentri. Sari yang didapatkan dari rebusan buah dapat digunakan untuk meluruhkan batu-batu kecil dalam saluran kencing dengan meminumnya sebanyak dua kali sehari (Joseph & Raj, 2011). Selain itu buah tin dapat digunakan sebagai antikanker, anemia, dan antiseptic (Badgujar, *et al.* 2014).

d. Mekanisme Antikanker Buah Tin

Buah tin dapat memiliki aktivitas sebagai antikanker karena mengandung senyawa *Quercetin-3-O-glycoside* atau *Isoquercitrin* yang merupakan salah satu senyawa *Quercetin glucoside* yang memiliki mekanisme secara intrinsik (mitokondria) dengan mengaktifkan caspase-3,-8 dan caspase-9 yang berperan dalam proses apoptosis sel kanker. Melalui jalur MAPK, *quercetin-3-0-glycoside* menurunkan tingkat fosforilasi ERK dan p38MAPK dan tingkat fosforilasi JNK meningkat, sehingga dapat membantu dalam apoptosis sel kanker. *Quercetin-3-o-glycoside (isoquercitrin)* menurunkan regulasi PKC (protein kinase c) yaitu suatu protein yang mengatur berbagai respon seluler termasuk

ekspresi gen, sekresi protein, proliferasi sel dan respon inflamasi (Huang, *et al.* 2013).

2.1.2. Zaitun (*Olea europaea L.*)

Gambar pohon zaitun terdapat pada gambar 2.2 berikut:



Gambar 2.2. Pohon Zaitun Dewasa

Zaitun (*Olea europaea L.*) merupakan pohon kecil, memanjang dan masuk kedalam keluarga *oleaceae*, berasal dari daerah yang beriklim tropis dan hangat. Pohon yang terkenal buahnya, secara komersial penting didaerah mediterania sebagai minyak zaitun (Parvaiz, *et al.* 2013). Pohon zaitun memiliki sejarah panjang mengenai nilai gizi dan obat. Secara ekonomi, buah zaitun merupakan komoditi penting karena menghasilkan minyak nabati yang bergizi dengan fungsi obat yang potensial. Zaitun jarang digunakan dalam bentuk alami karena rasa yang sangat pahit, namun zaitun dikonsumsi dalam salah satu dari dua bentuk yaitu minyak atau buah zaitun. *Oleuropein* adalah komponen kimia penyebab kepahitan yang harus dieliminasi dari zaitun sehingga dapat dimakan (Ghanbari, *et al.* 2012).

a. Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Phylum	: Magnoliophyta
Kelas	: Rosopsida
Ordo	: Lamiales
Family	: Oleaceae
Sub-family	: Oleideae
Genus	: Olea
Sub-genera	: Paniculatae
	Tetrapilus
	Olea
Sections	: Ligustroides
	Olea
Sub-species	: cuspidata
	laperrinci
	maroccana
	cerasiformis
	guanchica
	europaea
	varietas: sylvestris
	europaea

(Chiappetta, 2012)

Gambar morfologi tanaman zaitun terdapat pada gambar 2.3 berikut:



Gambar 2.3. Morfologi Tanaman Zaitun
(a) Bunga, (b) Daun, (c) Buah

Pohon zaitun memiliki tinggi mencapai 4-8 meter (gambar a). Kulit batang berwarna hijau pada saat muda, dan berwarna abu-abu pada saat dewasa. Gambar b menunjukkan morfologi daun, bunga dan buah zaitun. Daun berbentuk lanceolate dengan permukaan atas yang dilapisi kutin sehingga berwarna hijau mengkilap dan permukaan bawah yang dilapisi peltat sehingga berwarna hijau keabu-abuan, duduk daun berhadapan bersilang, bunga berwarna putih dan berukuran kecil yang terdiri atas sepuluh mahkota dan kelopak bunga, dua stamen dan satu stigma, tanaman zaitun menghasilkan dua macam bunga yakni bunga hemaprodit (memiliki sel kelamin jantan dan betina) serta bunga jantan, zaitun akan berbunga setelah mendapat perlakuan vernalisasi; buah zaitun merupakan buah drupa berukuran 1 – 2,5 cm yang berwarna hijau ketika muda dan berwarna ungu kehitaman ketika matang, terdiri atas dua bagian utama yakni

perikarp dan biji, biji dilindungi oleh kulit biji dan memiliki endosperm yang tebal (Sari, 2016).

b. Kandungan Kimia

Buah zaitun memiliki komponen fenolik yang berkontribusi terhadap karakteristik sensorik dan aromatik zaitun serta memberikan manfaat farmasi dan fisiologis fenolitik lipofilik dan hidrofilik didistribusikan ke buah zaitun. Fenol lipofilik utama adalah kreosols sedangkan fenol hidrofilik utama meliputi asam fenolik, alginat fenolik, flavonoid dan secoiridoid, terdapat di hampir semua bagian tanaman tetapi dengan konsentrasi yang berbeda. Asam fenolik yang merupakan metabolik aromatik sekunder tanaman. Asam fenolik dengan kerangka dasar C₆-C₁ (asam hidroksibenzoat) seperti asam vanilat, asam syringic, asam galat. C₆-C₃ (asam hidroksikinamat seperti asam caffeic, asam ferulic dan asam sinapik dan flavonoid dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆ seperti sianidin telah diteliti pada buah zaitun. Derivat dari asam hidroksikinamik utama dilaporkan pada buah zaitun adalah verbascoside (Ghanbari, *et al.* 2012).

Senyawa alkohol fenolik utama dalam buah zaitun adalah *oleuropein* β -(3,4dihidroksifenilamin) atau *hidroksityrosol* dan *p-hidroksipeniloksin (tirosol)*. Senyawa flavonoid pada zaitun terutama terdiri dari flavonol glikosida

seperti *luteolin 7-O-glukosida*, *rutin*, *antosianin*, *apigenin-7-O-glukosida*, *sianidin-3-O-glukosida* dan *sianidin-3-O-rutinosida*. *Hydroxytyrosol* dan *tyrosol* hadir pada kandungan tertinggi 76,73 dan 19,48 mg / 100 g zaitun, masing-masing, dibandingkan dengan sisa senyawa fenolik. Selama pematangan buah zaitun, *oleuropein* benar-benar terdegradasi, dan hampir tidak terdeteksi saat buahnya gelap, tapi *hydroxytyrosol*, *tirosol* dan *verbascoside* meningkat (Ghanbari, *et al.* 2012).

Kehadiran senyawa bioaktif penting tersebut dalam buah zaitun mendukung potensi makanan fungsional dari produk utama, minyak zaitun dan *virgin olive oil*, yang dihasilkan dari spesies ini. Selain itu, dua triterpen penting *pentacyclic*, yaitu asam oleanolic dan maslinic dengan aktivitas antiproliferatif potensial, telah dilaporkan dari kulit buah zaitun (Ghanbari, *et al.* 2012).

c. Kegunaan

Berdasarkan penelitian Ghanbari, *et al.* 2012 buah zaitun atau minyak zaitun dapat digunakan untuk pengobatan kardiovaskular, penyakit infeksi, penyakit jantung koroner, stroke, hipertensi, antiaging, antikanker dan atherosclerosis, hal ini disebabkan karena banyaknya senyawa fenolik yang ada di dalam minyak zaitun. Komponen fenolik utama yang

digunakan dalam penelitian tersebut adalah *tyrosol* dan *hydroxytyrosol* (Ghanbari, *et al.* 2012).

Selain itu menurut Hashimi, *et al.* 2015, zaitun (*Olea europaea L.*) hampir seluruh bagian dari zaitun dapat digunakan untuk pengobatan hipoglikemia, hipotensi, *antidiabetic*, *laxative*, diare, infeksi pada pernafasan dan saluran kemih, asma, diuretic, pembersih kulit, antipiretik, anti-inflamasi, antibakteri hemoroid, terapi infeksi pada mata dan dapat digunakan sebagai vasodilator (Hashimi, *et al.* 2015).

d. Mekanisme Antikanker Minyak Zaitun

Oleuropein merupakan senyawa fenolik yang paling umum ditemukan dalam produk *Olea europaea L.* Seperti zaitun, minyak zaitun maupun daun zaitun. Selain memiliki fungsi positif untuk kesehatan, ekstrak *Olea europaea L.* Dapat menghambat proliferasi dalam berbagai jenis sel kanker (Farooqi, 2017).

Kematian sel (apoptosis sel) dapat dilakukan melalui ekstrinsik atau melalui jalur intrinsik (mitokondria). Sinyal ekstrinsik, termasuk tumor necrosis faktor (TNF) terkait dengan ligan penginduksi apoptosis (TRAIL), tumor necrosis factor – α (TNF- α) dan FasL, mentransmisikan sinyal secara intraseluler melalui reseptor kematian (DR4/DR5, TNFR, dan

Fas) dan mengaktifkan caspase inisiator, seperti caspase 8, yang merupakan protein cystein aspartate spesifik yang memodulasi apoptosis secara terpusat. Agen iradiasi atau kemoterapi mengawali jalur mitokondria dengan hanya mengaktifkan protein motif BH3 seperti BID. BID diproses secara proteolitik oleh caspase-8 dan masuk ke dalam mitokondria yang memfasilitasi pelepasan sitokrom-c. Sel B-limfoma (BCL-2) terkait dengan X protein (BAX) dan BCL-2 antagonis/pembunuh BAK adalah protein pro-apoptosis yang berada di luar membran mitokondria. tBID berinteraksi dengan BAX dan BAK dan memicu perkembangan biakan sel (Farooqi, 2017).

Oleuropein mampu meningkatkan kadar kadar BAX dan cytochrome-c pada sel kanker. Fosforilasi JNK (p-JNK) diperlukan untuk menginduksi apoptosis. Selanjutnya, Bcl2 (protein anti apoptosis) ditemukan berkurang pada sel kanker yang diberikan *Oleuropein*. *Oleuropein* secara bersamaan menekan Bcl 2 pada sel kanker payudara *ER-negative* (Farooqi, 2017).

2.1.3. Kanker Payudara

Kanker adalah salah satu penyakit yang berkaitan dengan penyebaran dan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali yang memiliki ciri-ciri adanya perubahan dalam diferensiasi sel dan